



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁵ : C07D 251/52, A61K 7/06		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 91/19701 (43) Date de publication internationale: 26 décembre 1991 (26.12.91)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR91/00481 (22) Date de dépôt international: 17 juin 1991 (17.06.91) (30) Données relatives à la priorité: 90/07664 19 juin 1990 (19.06.90) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): L'OREAL [FR/FR]; 14, rue Royale, F-75008 Paris (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): HOCQUAUX, Michel [FR/FR]; 70, rue du Rendez-vous, F-75012 Paris (FR). DUMATS, Jacqueline [FR/FR]; 13, avenue A.-Croizat, F-93420 Villepinte (FR).		(74) Mandataire: BUREAU D.A. CASALONGA JOSSE; 8, avenue Percier, F-75008 Paris (FR). (81) Etats désignés: AT (brevet européen), BE (brevet européen), CA, CH (brevet européen), DE (brevet européen), DK (brevet européen), ES (brevet européen), FR (brevet européen), GB (brevet européen), GR (brevet européen), IT (brevet européen), JP, LU (brevet européen), NL (brevet européen), SE (brevet européen), US. Publiée Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.	
(54) Title: NOVEL 2,4-DIAMINO 1,3,5-TRIAZINE DERIVATIVES AND USES THEREOF FOR TREATING AND PREVENTING HAIR LOSS (54) Titre: NOUVEAUX DERIVES DE DIAMINO-2,4 TRIAZINE-1,3,5 ET LEUR UTILISATION POUR LE TRAITEMENT ET LA PREVENTION DE LA CHUTE DES CHEVEUX			
<div style="text-align: center;"> <p>(I)</p> </div>			
(57) Abstract <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> $\text{--} \text{C}(=\text{O}) \text{--} \text{OR}_1 \text{ (a)}$ </div> <div style="text-align: center;"> $\text{--} \text{OSO}_3^- \text{ (b)}$ </div> </div> <p>Compounds of formula (I), wherein R represents a C₁₋₁₂ straight-chain alkyl radical which may comprise one or more halogen atoms; a C₃₋₁₂ branched-chain alkyl radical which may comprise one or more halogen atoms; a C₂₋₈ alkenyl radical; or a C₁₋₄ alkyl radical comprising an aromatic core; R' represents a hydrogen atom or an alkoxycarbonyl grouping of formula (a); wherein R₁ represents a C₁₋₆ alkyl radical; and X represents an oxygen atom or a (b) grouping; the cosmetically or pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof, and the use thereof for treating hair loss.</p>			
(57) Abrégé <p>L'invention est relative à des composés de formule (I) dans laquelle: R désigne un radical alkyle linéaire en C₁-C₁₂ pouvant porter un ou plusieurs atomes d'halogène; un radical alkyle ramifié en C₃-C₁₂ pouvant porter au moins un atome d'halogène; un radical alcényle en C₂-C₈; un radical alkyle en C₁-C₄ portant un noyau aromatique; R' désigne un atome d'hydrogène, un groupement alcoxycarbonyle de formule (a) dans lequel: R₁ désigne un radical alkyle en C₁-C₆; X désigne un atome d'oxygène ou un groupement (b); ainsi que les sels d'addition d'acides cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptables et à leur utilisation dans le traitement de la chute des cheveux.</p>			

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	ES	Espagne	MG	Madagascar
AU	Australie	FI	Finlande	ML	Mali
BB	Barbade	FR	France	MN	Mongolie
BE	Belgique	GA	Gabon	MR	Mauritanie
BF	Burkina Faso	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
BG	Bulgarie	GN	Guinée	NL	Pays-Bas
BJ	Bénin	GR	Grèce	NO	Norvège
BR	Brésil	HU	Hongrie	PL	Pologne
CA	Canada	IT	Italie	RO	Roumanie
CF	République Centrafricaine	JP	Japon	SD	Soudan
CG	Congo	KP	République populaire démocratique de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KR	République de Corée	SN	Sénégal
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SU	Union soviétique
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TC	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	US	Etats-Unis d'Amérique
DK	Danemark				

Nouveaux dérivés de diamino-2,4 triazine-1,3,5 et leur utilisation pour le traitement et la prévention de la chute des cheveux.

5

L'invention est relative à de nouveaux dérivés de diamino-2,4 triazine-1,3,5, à leur préparation et à des compositions cosmétiques ou pharmaceutiques destinées notamment à être utilisées en application topique dans le traitement et la prévention de la chute des cheveux et la stimulation de leur repousse.

10

La demanderesse a découvert que ces nouveaux dérivés étaient particulièrement efficaces pour induire et stimuler la croissance des cheveux et freiner leur chute et qu'ils pouvaient être utilisés, notamment, dans le traitement des maladies du cuir chevelu, telles que la pelade, la dermatite desquamante et l'alopecie.

15

L'invention a donc pour objet de nouveaux dérivés de diamino-2,4 triazine-1,3,5 substitués en position 6.

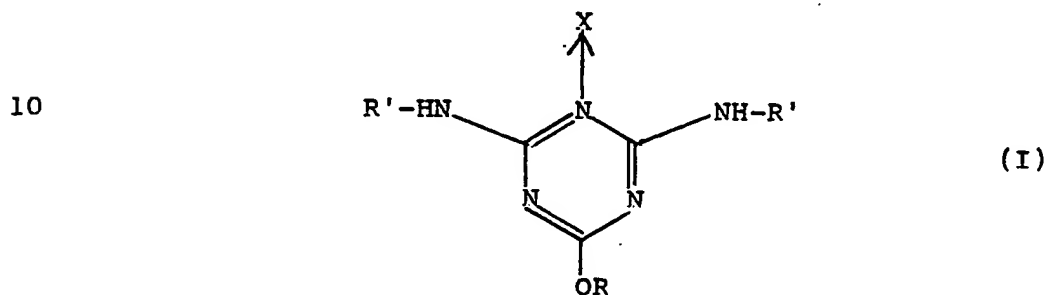
20

L'invention concerne également des compositions cosmétiques et/ou pharmaceutiques mettant

en oeuvre ces composés.

D'autres objets de l'invention apparaîtront à la lecture de la description et des exemples qui suivent.

5 Les composés conformes à l'invention sont essentiellement caractérisés par le fait qu'ils répondent à la formule (I) :



15 dans laquelle :

R désigne un radical alkyle linéaire en C₁-C₁₂ pouvant porter un ou plusieurs atomes d'halogène;
un radical alkyle ramifié en C₃-C₁₂ pouvant porter au moins un atome d'halogène;

20 un radical alcényle en C₂-C₈;

un radical alkyle en C₁-C₄ portant un noyau aromatique;

R' désigne un atome d'hydrogène, un groupement alcoxycarbonyle de formule :



dans lequel :

R₁ désigne un radical alkyle en C₁-C₆;

30 X désigne un atome d'oxygène ou un groupement -OSO₃⁻,

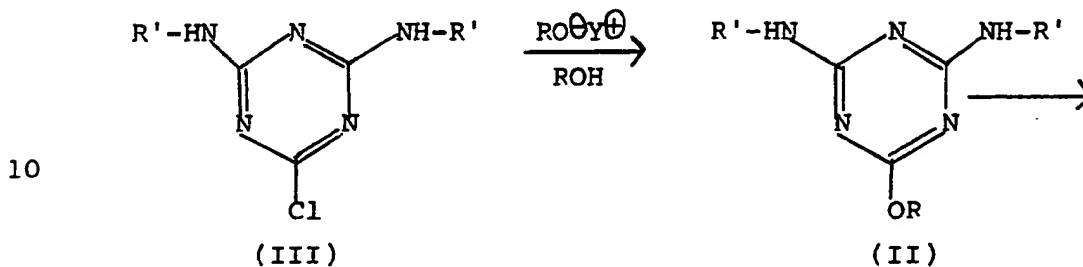
et leurs sels d'addition d'acide cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptables.

35 Le noyau aromatique désigne plus particulièrement un groupement phényle; halogène désigne en particulier fluor, chlore ou brome; le groupement alcoxy

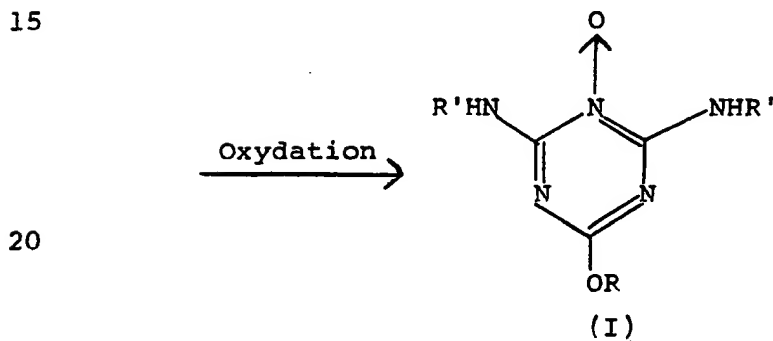
comporte de préférence 1 à 6 atomes de carbone.

Les dérivés de diamino-2,4 alcoxy-6 triazine-1,3,5 de formule (I) peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :

5



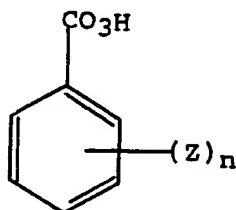
15



25 Les triazines de formule (II) pour lesquelles R' désigne un atome d'hydrogène sont connues en elles-mêmes, notamment par Dudley et al., J. Amer. Chem. Soc. 73, 1951, p.2986, 2988; Contrachs, Banks, J. Amer. Chem. Soc. 67, 1945, p.1946. Elles peuvent être préparées à partir de la diamino-2,4 chloro-6 triazine-1,3,5 (de formule III) que l'on fait réagir avec un alcoolate de formule RO^-Y^+ , où R a la signification indiquée ci-dessus et Y^+ est un cation alcalin, tel que le sodium ou le potassium.

35 Les composés conformes à l'invention de formule (I) sont préparés par oxydation des triazines de

formule (II), par exemple au moyen d'un acide perbenzoïque de formule :



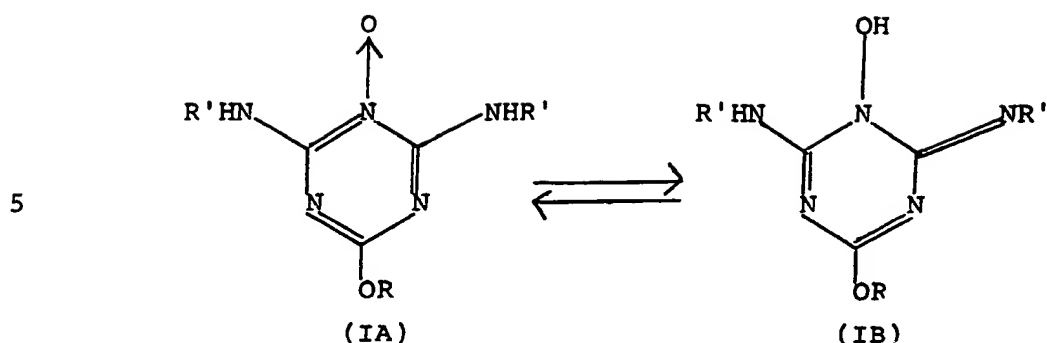
10 dans laquelle Z représente un atome d'halogène, un groupement alkyle ou alcoxy en C₁-C₄ ou un groupement nitro, dans un solvant approprié, tel que les alcanols en C₁-C₄, les éthers dérivés de l'éthylèneglycol, l'acétone ou un mélange de ces solvants. On peut également utiliser d'autres peracides pour effectuer
15 cette oxydation.

Les triazines de formule (II) peuvent également être oxydées au moyen du monoperoxyphthalate de magnésium (MMPP) dans un solvant approprié, tel que les alcools en C₁-C₄ ou un mélange hydroalcoolique.

20 Les triazines de formule (I) pour lesquelles R' désigne un groupement alcoxycarbonyle, sont obtenues à partir des dérivés diamino-2,4 alcoxy-6 triazine-1,3,5 oxyde-3 correspondants décrits ci-dessus.

L'obtention de ces dérivés est généralement
25 réalisée par l'action d'un excès d'ester chloroformique sur le dérivé diamino-2,4 correspondant en opérant dans un solvant polaire aprotique, tel que le dichlorométhane, en présence d'une amine tertiaire, tel que la triéthylamine ou la pyridine, à une température comprise
30 entre 0 et 50°C.

Lorsque X désigne un atome d'oxygène, les composés de formule (I), conformes à l'invention, peuvent coexister sous leurs formes tautomères de formules (IA) et (IB) selon l'équilibre suivant :



10 Selon la nature du milieu, l'une des formes
tautomères peut être prépondérante par rapport à
l'autre.

15 Les composés de formule (I), conformes à
l'invention, peuvent être transformés en leurs sels
d'addition d'acides cosmétiquement ou pharmaceutiquement
acceptables, tels que les sels des acides sulfurique,
chlorhydrique, bromhydrique, phosphorique, acétique,
benzoïque, salicylique, glycolique, succinique,
nicotinique, tartrique, maléique, pamoïque, méthane
sulfonique, picrique, lactique, etc.

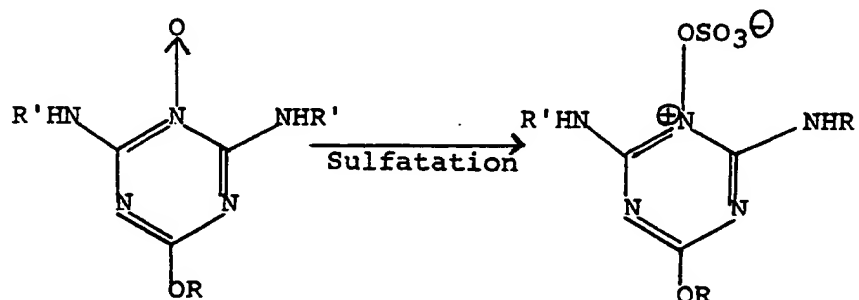
20 Les composés particulièrement préférés sont le
diamino-2,4(n-butyloxy)-6 triazine-1,3,5 oxyde-3, le
diamino-2,4 méthyloxy-6 triazine-1,3,5 oxyde-3, le
diamino-2,4(n-octyloxy)-6 triazine-1,3,5 oxyde-3, le
diamino-2,4(n-hexényl-5 oxy)-6 triazine-1,3,5 oxyde-3,
25 le diamino-2,4(phényl-2 éthyloxy)-6 triazine-1,3,5
oxyde-3, le diamino-2,4 isopropyloxy-6 triazine-1,3,5
oxyde-3, l'hydroxyde du diamino-2,4 n-butyloxy-6
sulfooxy-3 triazinium, le di(éthyloxycarbamoyl)-2,4
n-butyloxy-6 triazine-1,3,5 oxyde-3.

30 Les composés particuliers conformes à
l'invention et répondant à la formule (I) dans laquelle
X désigne un atome d'oxygène, obtenus selon les procédés
décrits ci-dessus, peuvent être transformés en leurs
homologues O-sulfates, par sulfatation chimique, selon
35 les méthodes classiques décrites dans la littérature

(J. Med. Chem. 1983, 26, p. 1791-1793).

On utilise comme réactif de sulfatation les complexes de trioxyde de soufre-pyridine, de trioxyde de soufre-triéthylamine ou de trioxyde de soufre-éthyl diisopropylamine.

Les solvants utilisés sont de préférence le diméthylformamide, l'acétonitrile, le chloroforme ou leurs mélanges binaires. La température est de l'ordre de 0 à 25°C et le temps de réaction varie entre 1 heure et 24 heures.



Un avantage de ces dérivés est une activité antihypertensive (inférieure à celle du Minoxidil) très faible.

Les compositions conformes à l'invention contiennent, dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un composé répondant à la formule (I) ou un de ses sels d'addition d'acides physiologiquement acceptables, en vue d'être appliquées dans le domaine cosmétique ou pharmaceutique, notamment en application topique.

Ces compositions sont destinées au traitement et à la prévention de la chute des cheveux et notamment de la pelade, de l'alopécie ainsi que des dermatites desquamantes.

Ces compositions peuvent comporter, à titre de milieu physiologiquement acceptable, tout milieu approprié pour l'application topique, soit en cosmétique, soit en pharmacie, et qui soit compatible

avec la substance active.

Les composés conformes à l'invention peuvent se trouver dans ce milieu, soit à l'état dissous, soit à l'état dispersé, notamment sous forme micronisée.

5 Les compositions destinées à être utilisées en pharmacie se présentent sous forme d'onguent, de teinture, de crème, de pommade, de poudre, de timbre, de tampon imbibé, de solution, d'émulsion ou d'émulsion vésiculaire, de lotion, de gel, de spray ou de
10 suspension. Elles peuvent être, soit anhydres, soit aqueuses, selon l'indication clinique.

Les composés selon l'invention sont présents dans ces compositions pharmaceutiques à des concentrations comprises entre 0,1 et 10% en poids, et
15 en particulier comprises entre 0,2 et 5% en poids.

Les compositions cosmétiques sont notamment destinées à être utilisées sous forme de lotion, de gel, de savon, de shampooing, d'aérosol ou de mousse et contiennent, dans un support cosmétiquement acceptable,
20 au moins un composé de formule (I) ou l'un de ses sels d'addition d'acides.

La concentration des composés de formule (I) dans ces compositions est, de préférence, comprise entre 0,01 et 5% en poids et en particulier entre 0,05 et 3%
25 en poids.

Les compositions conformes à l'invention peuvent contenir différents additifs habituellement utilisés en cosmétique ou en pharmacie et en particulier des substances actives, telles que des agents hydratants
30 comme la thiamorpholine et ses dérivés ou l'urée; des agents antiséborrhéiques tels que la S-carboxyméthylcystéine, la S-benzylcystéamine et leurs dérivés; la thioxolone.

Les composés conformes à l'invention peuvent
35 être associés à des composés améliorant encore leur

activité sur la repousse et/ou sur le freinage de la chute des cheveux, tels que plus particulièrement les composés suivants :

- 5 - les esters d'acide nicotinique, dont plus particulièrement les nicotinate d'alkyle en C₁-C₆ et notamment le nicotinate de méthyle;
- les agents anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens bien connus dans l'état de la technique et en particulier l'hydrocortisone, ses sels
10 et ses dérivés, l'acide niflumique;
- les rétinoïdes et plus particulièrement l'acide t-trans rétinoïque appelé encore trétinoïne, l'isotrétinoïne, le rétinol ou vitamine A et ses dérivés, tels que l'acétate, le palmitate ou le
15 propionate, le motrétinide, l'étrétinate, le t-trans rétinoate de zinc;
- les agents antibactériens choisis plus particulièrement parmi les macrolides, les pyranosides et les tétracyclines et notamment l'érythromycine;
- 20 - les agents antagonistes de calcium, tels que plus particulièrement la cinnarizine et le diltiazem;
- des hormones, telles que l'oestriol ou des analogues ou la thyroxine et ses sels;
- des agents antiandrogènes, tels que
25 l'oxendolone, la spironolactone, le diéthylstilbestrol;
- des capteurs de radicaux OH, tels que le diméthylsulfoxyde.

On peut également associer avec les composés de l'invention, éventuellement en mélange avec les
30 autres, des composés tels que le diazoxyde correspondant au méthyl-3 chloro-7 2H-benzothiadiazine 1,2,4-dioxyde-1,1; la spiroxazone ou 7-(acétylthio)-4',5'-dihydrospiro [androst 4-ène-17,2'-(3'H)furan]-3 one; des phospholipides, tels que la lécithine; les acides linoléique et
35 linolénique; l'acide salicylique et ses dérivés décrits

plus particulièrement dans le brevet français 2 581 542, comme les dérivés d'acide salicylique porteurs d'un groupement alcanoylé ayant 2 à 12 atomes de carbone en position 5 du cycle benzénique; des acides hydroxycarboxyliques ou céto-carboxyliques et leurs esters, des lactones et leurs sels correspondants; l'anthraline ou le trihydroxy-1,8,9 anthracène, les caroténoïdes, les acides eicosatétraénoïque-5,8,11,14 ou eicosatriénoïque-5,8,11, leurs esters et amides.

Les composés conformes à l'invention peuvent également être associés à des agents tensio-actifs dont plus particulièrement ceux choisis parmi les agents tensio-actifs non ioniques et amphotères.

Parmi les tensio-actifs non ioniques, on citera notamment les polyhydroxypropyléthers décrits dans les brevets français n° 1 477 048; 2 091 516; 2 169 787; 2 328 763; 2 574 786; les alkyl(C₈-C₉) phénols oxyéthylénés comportant de 1 à 100 moles d'oxyde d'éthylène et de préférence 5 à 35 moles d'oxyde d'éthylène; les alkylpolyglycosides de formule :



dans laquelle n varie de 8 à 15 inclus et x de 1 à 10 inclus.

Parmi les agents tensio-actifs amphotères, on citera plus particulièrement les amphocarboxyglycinates et les amphocarboxypropionates définis dans le dictionnaire CTFA, 3ème édition, 1982, et vendus, notamment, sous la dénomination MIRANOL® par la Société MIRANOL.

Les composés, selon l'invention, peuvent être introduits dans des supports qui améliorent encore l'activité au niveau de la repousse, en présentant à la fois des propriétés avantageuses sur le plan cosmétique, telles que des mélanges volatils ternaires d'alkyléther

d'alkylèneglycol, en particulier d'alkyle en C₁-C₄, d'alkylène en C₁-C₄ glycol ou de dialkylèneglycol, de préférence de dialkylène en C₁-C₄ glycol, d'alcool éthylique et d'eau, le solvant glycolique désignant plus particulièrement les monoéthyléthers de l'éthylène glycol, le monométhyléther du propylèneglycol, le monoéthyléther du diéthylèneglycol.

Les composés conformes à l'invention peuvent également être introduits dans des supports gélifiés ou épaissis, tels que des supports essentiellement aqueux gélifiés par des hétérobiopolysaccharides, tels que la gomme de xanthane ou les dérivés de cellulose, des supports hydroalcooliques gélifiés par des polyhydroxyéthylacrylate ou méthacrylate ou des supports essentiellement aqueux épaissis, en particulier par des acides polyacryliques réticulés par un agent polyfonctionnel, tel que les Carbopol vendus par la Société GOODRICH.

Ces compositions peuvent également contenir des agents conservateurs, des agents stabilisants, des agents régulateurs de pH, des agents modificateurs de pression osmotique, des agents émulsifiants, des filtres UVA et UVB, des agents antioxydants tels que l' α -tocophérol, le butylhydroxyanisole, le butylhydroxytoluène.

Le milieu physiologiquement acceptable peut être constitué par de l'eau ou un mélange d'eau et d'un solvant ou un mélange de solvants, les solvants étant choisis parmi les solvants organiques acceptables sur le plan cosmétique ou pharmaceutique et choisis plus particulièrement parmi les alcools inférieurs en C₁-C₄, comme l'alcool éthylique, l'alcool isopropylique, l'alcool tertibutylique, les alkylèneglycols, les alkyléthers d'alkylèneglycol et de dialkylèneglycol, tels que le monoéthyléther d'éthylèneglycol, le

monométhyléther de propylèneglycol, le monoéthyléther de diéthylèneglycol. Les solvants, lorsqu'ils sont présents, le sont dans des proportions comprises entre 1 et 80% en poids par rapport au poids total de la composition.

Les milieux physiologiquement acceptables peuvent être épaissis à l'aide d'agents épaississants habituellement utilisés en cosmétique ou pharmacie, et on peut plus particulièrement citer les hétérobiopolysaccharides tels que la gomme de xanthane, les scléroglycans, les dérivés de cellulose comme les éthers de cellulose, les polymères acryliques, réticulés ou non.

Les épaississants sont présents de préférence dans des proportions comprises entre 0,1 et 5% en poids et en particulier entre 0,4 et 3% en poids par rapport au poids total de la composition.

L'invention a également pour objet un procédé de traitement cosmétique des cheveux ou du cuir chevelu, consistant à leur appliquer au moins une composition telle que définie ci-dessus, en vue d'améliorer l'esthétique de la chevelure.

Un autre objet de l'invention est constitué par l'utilisation de la composition contenant les composés de formule (I) définie ci-dessus, pour la préparation d'un médicament ayant pour effet d'induire ou de stimuler la croissance des cheveux et de freiner leur chute.

Le traitement consiste principalement à appliquer sur les zones alopéciques du cuir chevelu d'un individu, la composition telle que définie ci-dessus.

Le mode d'application préféré consiste à appliquer 1 à 2 g de la composition sur la zone alopécique, à une fréquence de une à deux applications par jour, pendant 1 à 7 jours par semaine et ceci

pendant une durée de 1 à 6 mois.

Les compositions peuvent notamment être utilisées dans le traitement de la pelade, de la chute des cheveux, de la dermatite desquamante.

5 Les exemples suivants sont destinés à illustrer l'invention sans pour autant présenter un caractère limitatif.

EXEMPLES DE PREPARATIONEXEMPLE 1

5 Diamino-2,4 n-butyloxy-6 triazine-1,3,5 oxyde-3.

PARTIE A : Diamino-2,4 n-butyloxy-6 triazine-1,3,5.

10 On dissout 4,3 g de sodium dans 250 ml de
n-butanol.

On ajoute 125 ml de diglyme et 25 g de
diamino-2,4 chloro-6 triazine-1,3,5.

On chauffe pendant 24 heures à 45°C, puis le
mélange est mis à sec.

15 On précipite par addition d'eau, on filtre et
lave à l'eau le précipité obtenu.

On recristallise dans un mélange éthanol et
eau.

20 On obtient 25 g de diamino-2,4 n-butyloxy-6
triazine-1,3,5.

Rendement = 80%

F = 180°C

Analyse élémentaire pour C₇H₁₃N₅O ; M = 183

25

	C	H	N	O
Calculé	45,9	7,1	38,25	8,75
Trouvé	46,01	7,04	38,23	8,85

30

Le spectre RMN ¹³C est en accord avec la
structure attendue.

PARTIE B : Diamino-2,4 n-butyloxy-6 triazine-1,3,5
oxyde-3.

5 On mélange 47 g de diamino-2,4 n-butyloxy-6
triazine-1,3,5 dans 700 ml d'éthanol absolu et 700 ml
d'éthylèneglycolmonométhyléther.

On additionne à 15°C 160 g d'acide m-chloro-
perbenzoïque à 55%.

10 On agite à température ambiante pendant 24
heures, puis le mélange est mis à sec.

On additionne 250 ml d'eau acidifiée par de
l'acide chlorhydrique concentré.

Le précipité obtenu est filtré.

15 On basifie les eaux-mères avec de la soude.

On filtre le précipité obtenu.

On recristallise dans un mélange d'eau et de
méthanol.

20 On obtient 6,3 g de diamino-2,4 n-butyloxy-6
triazine-1,3,5 oxyde-3.

Rendement = 12%

F = 197°C

Analyse élémentaire pour $C_7H_{13}N_5O_2$; M = 199

25		C	H	N	O
	Calculé	42,21	6,53	35,17	16,1
	Trouvé	42,22	6,60	35,28	16,37

30 Les spectres de masse et RMN ^{13}C sont en
accord avec la structure attendue.

EXEMPLE 2Diamino-2,4 méthyloxy-6 triazine-1,3,5 oxyde-3.

5 Suivant le mode opératoire décrit à l'exemple
1.

PARTIE A : Diamino-2,4 méthyloxy-6 triazine-1,3,5.

10 En présence de méthylate de Na
 Temps = 24 heures $t^{\circ} = 45^{\circ}\text{C}$
 Recristallisation : mélange éthanol et eau
 Rendement = 51,5%
 F = 265°C .

15

PARTIE B : Diamino-2,4 méthyloxy-6 triazine-1,3,5
oxyde-3.

 Temps = 24 heures $t^{\circ} = 25^{\circ}\text{C}$
20 Recristallisation : mélange méthanol et eau
 Rendement = 13,5%
 F $> 265^{\circ}\text{C}$.

Analyse élémentaire pour $\text{C}_4\text{H}_7\text{N}_5\text{O}_2$; M = 157

25

	C	H	N	O
Calculé	30,57	4,46	44,59	20,38
Trouvé	30,34	4,40	44,50	20,47

30

Les spectres de masse et RMN ^1H et ^{13}C sont en
accord avec la structure attendue.

EXEMPLE 3

Diamino-2,4 isopropyloxy-6 triazine-1,3,5 oxyde-3.

5 Suivant le mode opératoire décrit à
l'exemple 1.

PARTIE A : Diamino-2,4 isopropyloxy-6 triazine-1,3,5.

10 En présence d'isopropylate de Na
 Temps = 24 heures $t^{\circ} = 25^{\circ}\text{C}$
 Recristallisation : mélange acétone et eau
 Rendement = 54%
 $F = 173^{\circ}\text{C}$.

15 PARTIE B : Diamino-2,4 isopropyloxy-6 triazine-1,3,5
 oxyde-3.

 Temps = 24 heures $t^{\circ} = 25^{\circ}\text{C}$
20 Recristallisation : mélange acétone et eau
 Rendement = 40%
 $F > 265^{\circ}\text{C}$.

25 Analyse élémentaire pour $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_2$: $M = 185$

	C	H	N	O
Calculé	38,92	5,95	37,84	17,30
Trouvé	38,79	5,96	37,84	17,49

30 Les spectres RMN ^1H et de masse sont en accord
avec la structure attendue.

EXEMPLE 4Diamino-2,4 (n-hexényl-5-oxy)-6 triazine-1,3,5 oxyde-3.

5 Suivant le mode opératoire décrit à
l'exemple 1.

PARTIE A : Diamino-2,4 (n-hexényl-5-oxy)-6 triazine-
1,3,5.

10

En présence de 5-hexène-1-ol sous forme
d'alcoolate de Na

Temps = 24 heures t° = 45°C

15

Recristallisation dans un mélange eau et
méthanol

Rendement = 48%

F = 140°C.

PARTIE B : Diamino-2,4 (n-hexényl-5-oxy)-6 triazine-
20 1,3,5 oxyde-3.

Temps = 24 heures t° = 25°C

Recristallisation : mélange eau et méthanol

Rendement = 9%

25

F = 180°C.

Analyse élémentaire pour C₉H₁₅N₅O₂ ; M = 225

	C	H	N	O
30 Calculé	48	6,67	31,11	14,22
Trouvé	48,11	6,77	31,10	14,33

Les spectres RMN ¹³C et ¹H et de masse sont en
accord avec la structure attendue.

EXEMPLE 5Diamino-2,4 (n-octyloxy)-6 triazine-1,3,5 oxyde-3.

5 Suivant le mode opératoire décrit à
l'exemple 1.

PARTIE A : Diamino-2,4 (n-octyloxy)-6 triazine-1,3,5.

10 En présence de n-octanol sous forme
d'alcoolate de Na
Temps = 24 heures $t^{\circ} = 45^{\circ}\text{C}$
Purifié par précipitation : éther et éther de
pétrole
15 Rendement = 60%
F = 125°C .

PARTIE B : Diamino-2,4 (n-octyloxy)-6 triazine-1,3,5
oxyde-3.

20 Temps = 24 heures $t^{\circ} = 25^{\circ}\text{C}$
Recristallisation : mélange acétone et
méthanol
Rendement = 15,5%
25 F = 196°C .

Analyse élémentaire pour $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 0,2 \text{ H}_2\text{O}$; M = 255

	C	H	N	O
30 Calculé	51,04	8,27	27,07	13,61
Trouvé	51,00	8,27	27,02	13,47

Les spectres de masse et de RMN ^1H et ^{13}C sont
en accord avec la structure attendue.

EXEMPLE 6Diamino-2,4 (phényl 2-éthoxy)-6 triazine-1,3,5 oxyde-3

5 Suivant le mode opératoire décrit à
l'exemple 1.

PARTIE A : Diamino-2,4 (phényl 2-éthoxy)-6 triazine-
1,3,5.

10

En présence d'alcoolate phényléthylique-2
de sodium

Temps = 24 heures $t^{\circ} = 45^{\circ}\text{C}$

Purifié par précipitation : éther et éther
de pétrole

15

Rendement = 71%

F = 172°C .

PARTIE B : Diamino-2,4 (phényl 2-éthoxy)-6 triazine-
1,3,5 oxyde-3.

20

Temps = 24 heures $t^{\circ} = 25^{\circ}\text{C}$

Recristallisation dans le méthanol

Rendement = 15,5%

25

F $> 265^{\circ}\text{C}$.

Analyse élémentaire pour $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2$; M = 247

		C	H	N	O
30	Calculé	53,44	5,26	28,34	12,95
	Trouvé	53,21	5,31	28,30	13,01

Les spectres de masse et RMN ^1H , ^{13}C sont en
accord avec la structure attendue.

EXEMPLE 7

Sel interne de l'hydroxyde du diamino-2,4 n-butyloxy-6 sulfooxy-3 triazinium.

5

A une solution de 0,75 ml (0,0044 m) de N,N'-diisopropyléthylamine dans 10 ml de chloroforme refroidie dans la glace est ajouté sous agitation, 0,132 ml (0,002 m) d'acide chlorosulfonique. Après
10 attente de 30 minutes, on ajoute 0,199 g de diamino-2,4 butyloxy-6 triazine-1,3,5 oxyde-3 préparé selon l'exemple 1 et l'on maintient pendant 1 heure 30 minutes à 0-5°C sous argon. On filtre le précipité blanc
15 séchage 0,11 g de sel interne.

Le rendement est de 39,4%.

Spectre de masse : conforme à la structure
attendue.

EXEMPLE 8

Di(éthylloxycarbamoyl)-2,4 n-butyloxy-6 triazine-1,3,5 oxyde-3.

5

On place 1 g de diamino-2,4 (n-butyloxy)-6 triazine-1,3,5 oxyde-3 en suspension dans 20 ml de dichlorométhane séché sur tamis.

On additionne 2 g de triéthylamine sur KOH.

10

Après avoir refroidi à 0°C, on ajoute 2,2 g de chloroformiate d'éthyle.

On agite 1 heure à température ambiante.

Après addition de 10 ml de méthanol au milieu réactionnel, on extrait la phase organique par :

15

10 ml acide chlorhydrique 1%

10 ml carbonate de sodium 5%

20 ml eau.

On sèche la phase organique sur sulfate de sodium, puis on l'évapore à sec.

20

Le précipité obtenu est recristallisé dans un mélange hexane/acétone 1/1.

Rendement = 47%

F = 134°C

25

Analyse élémentaire pour $C_{13}H_{21}N_5O_6$; M = 343

	C	H	N	O
Calculé	45,48	6,12	20,41	27,99
Trouvé	45,47	6,20	20,31	28,02

30

Les spectres de masse et RMN 1H sont conformes à la structure attendue.

EXEMPLE DE COMPOSITION 1

On prépare la composition suivante :

5	- Diamino-2,4 n-butyloxy-6 triazine-1,3,5 oxyde-3		2,0 g
	- Propylèneglycol	6,45 g	98,0 g
	Alcool éthylique absolu qsp	100,0 g	
10			

Cette composition se présente sous forme d'une lotion.

1 à 2 g de cette composition sont appliqués sur les zones alopéciques du cuir chevelu, éventuellement accompagné d'un massage pour favoriser sa pénétration, à raison de une à deux applications par jour, pendant trois mois de traitement.

EXEMPLE DE COMPOSITION 2

20

On prépare la composition suivante :

	- Diamino-2,4 n-butyloxy-6 triazine-1,3,5 oxyde-3		3,0 g
25	- Propylèneglycol	22,8 g	97,0 g
	Alcool éthylique	55,1 g	
	Eau qsp	100,0 g	

30

Cette composition se présente sous forme d'une lotion.

EXEMPLE DE COMPOSITION 3

On prépare une lotion de composition
suivante :

5	- Diamino-2,4 n-butyloxy-6 triazine-1,3,5 oxyde-3		8,0 g
	- Alcool éthylique	80 g	} 92,0 g
10	Eau	qsp 100 g	

EXEMPLE DE COMPOSITION 4

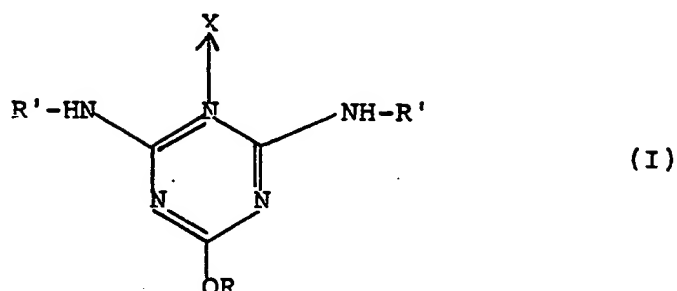
15 On prépare une lotion de composition
suivante :

	- Diamino-2,4 n-butyloxy-6 triazine-1,3,5 oxyde-3		7,0 g
20	- Alcool éthylique	50 g	} 93,0 g
	Eau	qsp 100 g	

25 1 à 2 ml de ces lotions sont appliqués sur les
zones alopéciques du cuir chevelu; ces applications,
éventuellement accompagnées par un massage pour
favoriser la pénétration, étant effectuées une ou deux
fois par jour.

REVENDICATIONS

1. Composé caractérisé par le fait qu'il répond à la formule :



dans laquelle :

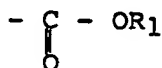
R désigne un radical alkyle linéaire en C₁-C₁₂ pouvant porter un ou plusieurs atomes d'halogène;

15 un radical alkyle ramifié en C₃-C₁₂ pouvant porter au moins un atome d'halogène;

un radical alcényle en C₂-C₈;

un radical alkyle en C₁-C₄ portant un noyau aromatique;

20 R' désigne un atome d'hydrogène, un groupement alcoxycarbonyle de formule :



dans lequel :

25 R₁ désigne un radical alkyle en C₁-C₆;

X désigne un atome d'oxygène ou un groupement -OSO₃[⊖];

ainsi que les sels d'addition d'acides cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptables.

30 2. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait qu'il est choisi parmi le diamino-2,4(n-butyloxy)-6 triazine-1,3,5 oxyde-3, le diamino-2,4 méthyloxy-6 triazine-1,3,5 oxyde-3, le diamino-2,4(n-octyloxy)-6 triazine-1,3,5 oxyde-3, le
35 diamino-2,4(n-hexényl-5 oxy)-6 triazine-1,3,5 oxyde-3,

le diamino-2,4(phényl-2 éthyloxy)-6 triazine-1,3,5 oxyde-3, le diamino-2,4 isopropyloxy-6 triazine-1,3,5 oxyde-3, l'hydroxyde du diamino-2,4 n-butyloxy-6 sulfooxy-3 triazinium, le di(éthylloxycarbamoyl)-2,4 n-butyloxy-6 triazine-1,3,5 oxyde-3, et leurs sels d'addition d'acides cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptables.

3. Composition destinée à être utilisée en application topique, caractérisée par le fait qu'elle contient dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un composé tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 ou 2.

4. Composition selon la revendication 3, caractérisée par le fait qu'elle se présente sous forme d'onguent, de teinture, de crème, de pommade, de poudre, de timbre, de tampon imbibé, de solution, d'émulsion ou d'émulsion vésiculaire, de lotion, de gel, de spray ou de suspension anhydre ou aqueuse, en vue de son application pharmaceutique et qu'elle contient au moins un composé tel que défini dans la revendication 1 ou 2.

5. Composition selon la revendication 3 ou 4, caractérisée par le fait que les composés de formule (I) sont présents dans des concentrations comprises entre 0,1 et 10% en poids, et en particulier entre 0,2 et 5% en poids par rapport au poids total de la composition.

6. Composition destinée à être utilisée en cosmétique, telle que définie dans la revendication 3, caractérisée par le fait qu'elle se présente sous forme de lotion, de gel, de savon, de shampooing, d'aérosol ou de mousse et qu'elle contient dans un support acceptable sur le plan cosmétique, au moins un composé tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 2, dans des concentrations comprises entre 0,01 et 5% en poids et en particulier entre 0,05 et 3% en poids.

7. Composition selon l'une quelconque des revendications 3 à 6, caractérisée par le fait qu'elle contient en plus des agents hydratants ou des agents antiséborrhéiques.

5 8. Composition selon l'une quelconque des revendications 3 à 7, caractérisée par le fait qu'elle contient également des agents améliorant encore leur activité sur la repousse et/ou sur le freinage de la chute des cheveux.

10 9. Composition selon la revendication 8, caractérisée par le fait qu'elle contient à titre d'agents améliorant encore l'activité de la repousse et/ou du freinage de la chute des cheveux, des esters d'acide nicotinique, des agents anti-inflammatoires
15 stéroïdiens ou non stéroïdiens, des rétinoïdes, des agents antibactériens, des agents antagonistes du calcium, des hormones, des agents antiandrogènes, des capteurs de radicaux OH.

20 10. Composition selon la revendication 8, caractérisée par le fait qu'elle contient à titre de composés améliorant encore l'activité sur la repousse des cheveux et/ou le freinage de la chute des cheveux, des composés de formule (I), des composés choisis parmi le diazoxyde, la spiroxazone, des phospholipides, les
25 acides linoléique et linolénique, l'acide salicylique et ses dérivés, les acides hydroxycarboxyliques ou cétocarboxyliques et leurs esters, des lactones et leurs sels correspondants, l'anthraline ou le trihydroxy-
30 1,8,9 anthracène, les caroténoïdes, les acides eicosatétraynoïque-5,8,11,14, eicosatriynoïque-5,8,11, leurs esters et amides.

35 11. Composition selon l'une quelconque des revendications 3 à 10, caractérisée par le fait que le milieu physiologiquement acceptable est constitué par de l'eau, un mélange d'eau et d'un ou plusieurs solvants

organiques ou par un mélange de solvants organiques non aqueux, les solvants organiques étant pharmaceutiquement et cosmétiquement acceptables.

12. Composition selon la revendication 11, caractérisée par le fait que les solvants organiques sont choisis parmi les alcools inférieurs en C₁-C₄, les alkylèneglycols, les alkyléthers de mono et de dialkylèneglycol.

13. Composition selon l'une quelconque des revendications 3 à 12, caractérisée par le fait que le milieu physiologiquement acceptable est épaissi au moyen d'agents épaississants et/ou gélifiants et contient des agents conservateurs, des agents stabilisants, des agents régulateurs de pH, des agents modificateurs de pression osmotique, des agents émulsifiants, des filtres UVA et UVB, des agents antioxydants.

14. Composition selon l'une quelconque des revendications 3 à 13, caractérisée par le fait qu'elle contient également des agents tensio-actifs choisis parmi les agents tensio-actifs non-ioniques et amphotères.

15. Composition selon l'une quelconque des revendications 3 à 14, pour son application comme médicament destiné à être utilisé dans le traitement thérapeutique de la chute des cheveux.

16. Procédé de traitement cosmétique des cheveux ou du cuir chevelu, caractérisé par le fait que l'on applique la composition telle que définie dans l'une quelconque des revendications 3 à 14.

17. Utilisation de la composition telle que définie dans l'une quelconque des revendications 3 à 14, pour la préparation d'un médicament destiné à être utilisé pour le traitement thérapeutique de la chute des cheveux.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/FR91/00481

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) *		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int.Cl. ⁵ : C07D 251/52 A61K 7/06		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁷		
Classification System	Classification Symbols	
Int.Cl. ⁵ : C07D 251/00 A61K 7/00		
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the extent that such Documents are included in the Fields Searched *		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT *		
Category *	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
A	WO, A, 8906234 (G. S. BAZZANO) 13 July 1989, see example 2, claims	1,3,16,17
A	EP, A, 0356271 (L'OREAL) 28 February 1990, see claims	1,3,16,17
A	WO, A, 8604231 (THE UPJOHN COMPANY) 31 July 1986, see claims	1,3,16,17
<p>* Special categories of cited documents: ¹⁰</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report	
13 September 1991 (13.09.91)	25 October 1991 (25.10.91)	
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer	
European Patent Office		

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

FR 9100481
SA 48736

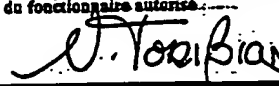
This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 07/10/91
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A- 8906234	13-07-89	WO-A- 8907595	24-08-89
EP-A- 0356271	28-02-90	LU-A- 87308	13-03-90
		JP-A- 2078666	19-03-90
		US-A- 4973474	27-11-90
WO-A- 8604231	31-07-86	EP-A, B 0210227	04-02-87
		JP-T- 62501558	25-06-87

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 91/00481

I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) ⁷		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB Int.C1.5 C 07 D 251/52 A 61 K 7/06		
II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE		
Documentation minimale consultée ⁸		
Système de classification	Symboles de classification	
Int.C1.5	C 07 D 251/00 A 61 K 7/00	
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté ⁹		
III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS ¹⁰		
Catégorie ^o	Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire, ¹² des passages pertinents ¹³	No. des revendications visées ¹⁴
A	WO,A,8906234 (G.S. BAZZANO)-13 juillet 1989, voir exemple 2; revendications -----	-1,3,16, 17
A	EP,A,0356271 (L'OREAL) 28 février 1990, voir les revendications -----	1,3,16, 17
A	WO,A,8604231 (THE UPJOHN COMPANY) 31 juillet 1986, voir les revendications -----	1,3,16, 17
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>^o Catégories spéciales de documents cités:¹¹</p> <p>"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent.</p> <p>"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive</p> <p>"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>"A" document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
IV. CERTIFICATION		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée		Date d'expédition de présent rapport de recherche internationale
13-09-1991		25-10-91
Administration chargée de la recherche internationale		Signature du fonctionnaire autorisé
OFFICE EUR PEEN DES BREVETS		 Nuria TORIBIO

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.**

FR 9100481
SA 48736

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 07/10/91
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO-A- 8906234	13-07-89	WO-A- 8907595	24-08-89
EP-A- 0356271	28-02-90	LU-A- 87308	13-03-90
		JP-A- 2078666	19-03-90
		US-A- 4973474	27-11-90
WO-A- 8604231	31-07-86	EP-A, B 0210227	04-02-87
		JP-T- 62501558	25-06-87

EPO FORM P0472

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82